

doi: 10.18484/2305-0047.2017.2.183

А.Т. ЩАСТНЫЙ, С.А. СУШКОВ,  
О.Д. МЯДЕЛЕЦ, Е.И. ЛЕБЕДЕВА

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск,  
Республика Беларусь

В обзоре представлен мировой опыт, отражающий достижения в области изучения возможности использования стволовых клеток в лечении ряда патологических процессов печени, а также проблемы и перспективы развития этого направления медицины. Клиническое применение стволовых клеток для лечения заболеваний печени находится на начальном этапе. Существует еще слишком много проблем, требующих тщательного изучения. Одна из основных задач — поиск оптимального источника клеток. К приоритетным задачам относятся также оптимизация методик криохранения. Актуальной проблемой остается плохая приживаемость клеток и элиминация их иммунной системой в течение нескольких месяцев после трансплантации. Нет единого мнения по поводу количества трансплантированных клеток, путей и кратности их введения, адъювантной терапии цитокинами и ростовыми факторами для получения оптимального результата. Механизм дифференцировки в гепатоцитарном направлении остается недостаточно изученным и дискуссионным. Существует проблема безопасности, связанная в частности с возможным развитием фиброза при участии трансплантируемых клеток, что может усугубить течение заболеваний. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, существует настороженность относительно рисков онкогенной трансформации мезенхимальных стволовых клеток, так как эти клетки обладают высокой способностью к самообновлению, сходной с таковой у опухолевых клеток. Отсутствует оптимальный метод визуализации пересаженных клеток. Решение этих проблем требует проведения кропотливых научных исследований, в том числе в лабораторных условиях *in vitro* и в условиях эксперимента. Обзор характеристик различных типов стволовых клеток может служить отправной точкой для исследователей, работающих в бурно развивающейся инженерии стволовых клеток и клеточной терапии.

*Ключевые слова:* печень, регенерация, дифференцировка, стволовые клетки печени и внепеченочного происхождения

It is reported on the results of an international experience, reflecting the achievements in the field of studying of the possibilities of stem cell use in the treatment of pathological processes in the liver, as well as the challenges and prospects of development of this field in medicine. Clinical application of the stem cells for the treatment of liver disease is on the initial stage. Many problems requiring careful investigation are still occurred. One of the main objectives is a search of the optimal source of cells. The priority is given to the optimization of cryo-storage techniques. An actual problem remains the poor survival rate of the cells and elimination by the immune system within a few months after transplantation. There is no consensus on the number of transplanted cells, the multiplicity of ways of their administration, adjuvant therapy with cytokines and growth factors for receiving optimal results. The mechanism of differentiation in hepatocyte direction remains insufficiently studied and controversial. There is a security problem, in particular, related to the possible development of fibrosis involved the transplanted cells, which can aggravate the course of disease. Despite the absence of direct evidence, there is wariness about the risks of oncogenic transformation of mesenchymal stem cells, as all stem cells have the capacity to self-renew by dividing similar to that of the tumor cells. No optimal method of visualization of transplanted cells exists yet. These problems requires the further laborious research *in vitro* and *in vivo*. Overview of the properties of these different types of stem cells can serve as a starting point for researchers working in the conditions of rapid development of stem cell engineering and cell therapy.

*Keywords:* liver regeneration, differentiation, transplantation, stem cells of the liver and extrahepatic origin cells, stem cell engineering, cell therapy

Novosti Khirurgii. 2017 Mar-Apr; Vol 25 (2): 183-193

Challenges and Prospects of Cellular Therapy in Treatment of Liver Diseases

A.T. Shchastny, S.A. Sushkou, O.D. Myadelets, E.I. Lebedeva

### Введение

Решение проблем, связанных с повышением эффективности лечения патологии печени, продолжает оставаться высоко востребованным направлением в гепатологии, так

как нетрудоспособность и смертность при ее заболеваниях не имеет тенденции к снижению. В настоящее время ученые всего мира активно занимаются поиском новых методов лечения патологии печени, основанных на применении клеточных технологий [1, 2]. Стволовые клетки

(СК) представляют собой наиболее перспективный источник восстановительного лечения. Регенеративный потенциал СК основан на их свойствах, таких как имморта́льность (бессмертие) и способность к дифференцировке в одну, несколько или всевозможные клетки организма. Механизм поведения СК в настоящее время изучен не с той полнотой, которая могла бы гарантировать их эффективное применение в практической медицине. Более того, трансплантация СК в лечебных целях может сопровождаться серьезными осложнениями [3, 4]. Рассмотрение фундаментальных сторон биологии СК является одним из ключевых аспектов в клеточной терапии.

**Цель.** Обобщить литературные материалы, посвященные результатам применения клеточной терапии в лечении патологии печени.

#### **Альтернативные источники клеточного материала. Стволовые клетки печени**

Эффективность клеточной терапии зависит главным образом от используемых клеток. Поэтому многими учеными всего мира и ведущими научно-исследовательскими лабораториями ведется активный поиск оптимальных источников клеток [5].

Феноменально высокая способность печени к регенерации в значительной степени определяется уникальными свойствами ее тканевых элементов. Механизм регенерации печени и природа сигнала, инициирующего его, в полной мере не выявлены, при этом установлено, что восстанавливать структуру поврежденной ткани могут несколько типов клеток [6]. В настоящее время регенерацию печени объясняют как трехступенчатый процесс. Первая стадия характеризуется способностью зрелых гепатоцитов отвечать за восстановление печеночной ткани после не очень обширных повреждений. Вторая стадия характеризуется активацией резидентных прогениторных овальных клеток (ОК) в ответ на подавление пролиферации зрелых гепатоцитов химическими агентами, вирусной инфекцией и хроническим повреждением. Недавние открытия показали, что повреждение печени может направить миграцию СК из других органов, чтобы принять участие в процессе восстановления. На основании этих данных предполагают, что в третьей стадии принимают участие клетки внепеченочного происхождения. Вероятно, это СК костного мозга, хотя выход клеток и из других источников не исключен [7]. Об этом говорят следующие факты. Во-первых, в эмбриональном и раннем постнатальном периоде печень является кроветворным органом. Во-вторых, во

взрослом состоянии часть популяции ОК представлена кроветворными клетками, позитивными по CD34, CD45, CD133, и при некоторых патологических процессах печень может стать органом экстрамедуллярного гемопоэза [6, 8].

Глубокое понимание механизмов регенерации, в которых участвуют СК, имеет большие перспективы для потенциального развития новых терапевтических подходов в лечении патологии печени.

Имеются сведения, что пул изначальных СК присутствует у взрослых особей, т.е. в полностью дифференцированном органе. Открыта популяция СК, экспрессирующих маркер адгезии эпителиальных клеток ЕpCAM. Во внутриутробном периоде эти клетки, названные гепатическими СК (ГепСК), являются предшественниками гепатобластов. По профилю основных маркеров гепатобласт и ГепСК четко различаются между собой и отличаются от гепатоцита и холангиоцита. Одновременная экспрессия ГепСК двух маркеров (альбумина и цитокератина 19) указывает на бипотентную природу дифференцировки. Высокая активность теломеразы и экспрессия белка сигнальной природы Hedgehog и c-kit являются типичными признаками стволовых клеток. ГепСК обладают способностью к самоподдержанию, сохраняясь на протяжении жизни в относительно стабильном количестве, которое составляет около 0,5-2,5% клеток паренхимы печени доноров всех возрастов. В культуре ГепСК способны к самообновлению, осуществляя более 150 митотических делений с сохранением стабильного фенотипа и без утраты способности к дифференцировке. Локализация ГепСК человека была установлена в каналах Геринга. Это подтверждает данные о том, что каналы Геринга целиком состоят из стволовых клеток [9, 10, 11].

Полагают, что высокая эффективность выделения ГепСК из печени человека, плюрипотентность, способность стать источником зрелой функционально полноценной ткани при трансплантации делают эти клетки одним из первых кандидатов для клинического испытания в терапии патологии печени [6].

Основными предшественниками гепатоцитов и холангиоцитов являются ОК. Они выделены из желчных протоков и каналов Геринга. Возможно, существуют и другие анатомические места их расположения [7, 12]. ОК продуцируют альбумин, альфа-фетопrotein, билиарный маркер цитокератин-19, специфический поверхностный маркер OV6 (A6 у мыши), эмбриональный маркер Delta-like/Pref-1, характерный для гепатобластов. Большой

интерес представляет экспрессия ОК маркеров гемопоэтических стволовых клеток: Sca-1, CD90 (Thy-1), CD34, CD45. Полагают, что популяция данных клеток является гетерогенной и содержит в себе фракции, происходящие как из резерва стволовых клеток желчных протоков и каналов Геринга, так и из костного мозга. Характеристики ОК различаются у разных видов. Причины этих различий неизвестны [6, 9, 13]. Возможно, они зависят от состояния микро среды, вида животного, используемого в эксперименте, и модели эксперимента. Экстраполяция данных, полученных на одном виде животных, на животных других видов должна быть пересмотрена, и необходимы дальнейшие исследования для определения надежной и воспроизводимой модели [14].

ОК, обладающие высокой способностью к пролиферации, могут быть терапевтически полезны для лечения патологии печени. Однако существует опасность развития холангио- или гепатокарцином [15]. Предполагают, что ОК необходимо предварительно генетически модифицировать перед трансплантацией [6, 12].

В печени людей, переболевших острыми вирусными гепатитами и при развитии длительно протекающей патологии в этом органе, появляются малые гепатоциты как промежуточный тип клеток между ОК и зрелыми гепатоцитами. Однако существует доказательство того, что они могут представлять собой отдельную популяцию незрелых клеток-предшественников. В печени крысы их популяция составляет 1,5-2% [15, 16]. Природа и ниша малых гепатоцитов остаются не вполне ясными. В одних исследованиях показано, что клетки могут расти без потери характеристик гепатоцитарной линии клеток в течение нескольких месяцев, их иммортализация настолько затруднительна, что клеточных линий не существует [17]. Другие исследования выявили кластеры этих клеток *in vivo* у грызунов с острой патологией печени [18].

Зрелые дифференцированные гепатоциты — это унипотентные клетки. Некоторые ученые квалифицировали их популяцию как линию «коммитированных стволовых клеток» с фиксированным фенотипом [6]. Практически безграничный репликативный потенциал зрелых гепатоцитов был продемонстрирован с помощью трансплантационных моделей, в которых обеспечивалось селекционное преимущество гепатоцитов донора над эндогенными клетками печени. Введение иммунотолерантным мышам линии *AluPA*  $2 \times 10^5$  гепатоцитов крысы обеспечивает полную замену обреченных на гибель гепатоцитов мыши на гепатоциты крысы. Мыши линии *Fah*-, несущие генетически «нокаuti-

рованный» ген фумарилацетоацетатгидролазы, представляют собой модель наследственной тирозинемии у человека. Всего  $1 \times 10^4$  трансплантированных гепатоцитов здоровой мыши полностью репопулируют за 8 недель печень мутантной *Fah*-/— мыши и спасают ее от гибели [6, 8, 19]. Показано значительное улучшение состояния пациентов при наследственных нарушениях метаболизма в печени [20].

Трансплантация зрелых дифференцированных гепатоцитов становится перспективным направлением клеточной терапии. Данный метод имеет ряд положительных сторон: возможно использование выделенных клеток и клеток после длительного криохранения; донорские гепатоциты способны восполнить значительные объемы поврежденной ткани, обеспечивая высокую регенерацию, при этом не требуется удаление печени. Со временем возможна регенерация собственного органа. Вместе с тем существует ряд проблем, требующих разрешения. Необходимо улучшить качество выделяемых гепатоцитов, оптимизировать методику криохранения, повысить эффективность заселения печени реципиента трансплантируемыми клетками, выбрать оптимальный способ иммуносупрессии [9].

Предполагают, что СК могут существовать только в защитной микро среде (нише). Ниша — это не только СК, но и соседние дифференцированные клетки, секретирующие оптимальный состав внеклеточного матрикса. Механизмы, происходящие в нише, до конца не изучены. Известно, что существуют взаимодействия между СК и дифференцированными клетками, обеспечивающие относительный покой или активацию СК. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что СК прочно закреплены в нише молекулами адгезии («молекулярный клей»). В печени они не изучены. Предположительно, это интегрины. Важным фактором является иннервация, но ее роль не вполне понятна. Возможно, существует несколько гипотетических механизмов, таких как взаимодействие клеток между собой, секреция индуктивных факторов, вегетативный контроль кровоснабжения. Вероятно, одни играют стимулирующую, другие — ингибирующую роль [19, 21, 22].

#### **Стволовые клетки внепеченочного происхождения**

Ряд исследований свидетельствует, что при аутопсии женщин, получивших трансплантацию костного мозга (КМ) от доноров мужчин, обнаруживается Y-хромосома в гепатоцитах и

холонгиоцитах. С тех пор внимание сосредоточено на КМ как на источнике клеток для терапии патологии печени [20, 23].

На текущий момент остаются непонятными механизмы заселения и регенерации печени СК КМ. Отдельные ученые считают, что превращение СК в клетки печени осуществляется путем их слияния с гепатоцитами [6]. По мнению других исследователей, это происходит с помощью трансдифференцировки [15]. Некоторые авторы предполагают, что в организме осуществляются оба эти процесса [9].

Появляется все больше исследований, указывающих на то, что партнерами для гибридизации клеток печени при введении клеток КМ становятся не столько гепатоциты, сколько звездчатые клетки и миофибробласты. Именно они включали Y-хромосому доноров-самцов в результате введения мышам-самкам клеток КМ. Звездчатые клетки печени обладают свойствами СК, и при направленном культивировании они начинают экспрессировать гепатоцитарные маркеры — мРНК альбумина и альфа-фетопротеин, но при этом существует высокий риск развития опухоли [20, 24].

В исследованиях последних лет в клеточной терапии все чаще используют гетерогенную фракцию моноклеарных клеток КМ (МНК) или изолированные из ее популяции гемопоэтические (ГСК) и мезенхимальные (МСК) СК [25]. Установлено, что МСК подавляют иммунный ответ в различных моделях *in vitro* и на моделях заболеваний, вследствие чего они могут оказывать положительный эффект у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или с отторжением трансплантата [26]. Механизм иммуносупрессивного действия МСК не определен и требует дальнейшего изучения. Однако имеется предположение, что действие МСК опосредуется через экспрессию местных факторов, таких как индол, амин-2,3-диоксигеназа, индуцибельная синтаза оксида азота, а также через взаимодействие с дендритными антигенпредставляющими клетками [27].

Описаны экспериментальные работы, в которых установлено, что *in vitro* МСК подавляют апоптоз, миграционную способность нейтрофилов и экспрессию молекул адгезии, уменьшают интенсивность окислительного стресса, являющегося одним из важных звеньев патогенеза хронических поражений печени [28]. Имеется ряд экспериментальных исследований и клинических наблюдений, свидетельствующих о том, что аутологичные, аллогенные и ксеногенные СК КМ при хроническом фиброзирующем повреждении печени способны оказывать восстанавливающий эффект [29, 30].

При введении моноклеаров КМ (в дозе  $1 \times 10^8$ ) в печеночную артерию или в периферические вены (в дозе  $5 \times 10^9$ ) отмечали уменьшение выраженности фиброза печени. Побочных эффектов отмечено не было [20].

Несмотря на некоторые успехи в применении СК КМ, механизм их действия и эффект для человека еще предстоит выяснить. Существует проблема терапевтической безопасности. В научной литературе описаны факты, свидетельствующие о возникновении фиброзов и других нежелательных патологических процессов при использовании данных клеток, что может усугубить течение заболеваний [31]. Есть вероятность того, что МСК КМ чувствительны к глюкокортикоидам, в присутствии которых клетки подвергаются дифференцировке в адипоциты [32].

В экспериментальных работах *in vitro* и после трансплантации доказана возможность дифференцировки в функционирующие гепатоциты человеческих СК пуповинной крови [33, 34]. Однако в ряде исследований показано, что СК пуповинной крови не экспрессируют полный набор маркеров зрелых гепатоцитов; не исследован также их злокачественный потенциал, не проводилась оценка выживаемости животных после трансплантации [35].

Показана возможность дифференцировки в функционирующие гепатоциты МСК, выделенных из жировой ткани (МСК-ЖТ) [20, 36]. Использование этих клеток имеет ряд преимуществ с точки зрения этики и безопасности, поскольку они являются соматическими клетками и не требуют культивации *in vitro*. Эти аутологичные клетки являются иммунологически совместимыми и проявляют свойства контролируемой дифференцировки и мультипотентности. Они не подвержены отторжению и дифференцировке по нежелательному пути, формированию тератомы [9]. Имеются положительные результаты применения МСК-ЖТ в клинической гепатологии [37].

Альтернативным источником клеток могут служить моноциты периферической крови [7, 38]. Трансплантация моноцитов, дифференцированных в зрелые, функционально полноценные гепатоциты, пациентам с декомпенсированным циррозом В-вирусной этиологии показала стойкое улучшение клинической картины заболевания, сохраняющееся более года. Дифференцировка в гепатоциты определялась по экспрессии специфических для печени генов (СК18, CYP3A4), способности синтезировать альбумин, мочевины и гликоген, выделять аминотрансферазу и лактатдегидрогеназу. Моноциты, репрограммированные в «неогепатоциты»,

не проявляли способности к слиянию с гепатоцитами в печени реципиента [20].

В научной литературе активно обсуждается возможность использования эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) для лечения патологии печени. Интерес обусловлен широким дифференцировочным потенциалом этих клеток. Выделенные из бластоцисты ЭСК сохраняют свойства плюрипотентности при длительном культивировании *in vitro* и могут дать начало клеткам всех трех зародышевых листков. Огромное количество работ посвящено дифференцировке ЭСК в разные типы клеток взрослого организма [39]. Использование их на практике сопряжено с рядом нерешенных задач, таких как этические проблемы, связанные с разрушением эмбрионов, трудоемкие и длительные схемы, связанные с осуществлением дифференцировки клеток в нужном направлении, высокий риск образования тератом и т.д. [7, 9, 11].

Поиск идеального источника клеток для трансплантации остается одной из основных задач клеточной биологии.

### Пути доставки клеток в печень

Пути введения клеток в клинической практике могут быть различными: в портальную вену; печеночную артерию; периферические вены; под капсулу селезенки; непосредственно в паренхиму печени [24, 38, 40, 41].

Существуют данные, свидетельствующие, что внутривенная трансплантация 300 мкл клеточной суспензии гепатоцитоподобных клеток крысам с хроническим поражением печени оказалась более эффективной по сравнению с внутрибрюшинной и внутриселезеночной. Они выявили отличия в биохимических показателях сыворотки, количестве отложений коллагена и в распределении трансплантированных клеток в печени реципиента. В наибольшем количестве пересаженные клетки были обнаружены вокруг печеночных долек при внутривенном введении. Однако клинические данные, подтверждающие это, отсутствуют [42]. В ряде исследований показано неожиданное приживание трансплантируемых клеток и в других органах, кроме печени [43].

При значительном нарушении гистоархитектоники печени трансплантация клеток через портальную вену может быть причиной повышения портального давления и эмболизации легких. Описаны эксперименты на свиньях, в которых показано, что введение донорских клеток в красную пульпу селезенки свидетельствует о лучшей их приживаемости по сравнению с введением клеток через селезеночную артерию.

Кроме того, пересадка в красную пульпу является менее опасной. Единственным осложнением было незначительное кровотечение в брюшную полость. Введение клеток через селезеночную артерию может вызвать некроз пульпы из-за окклюзии сосудов донорскими гепатоцитами [44].

### Количество клеток при введении

На современном этапе нет единого мнения по поводу того, сколько гепатоцитов необходимо вводить. При моделировании экспериментальной терапии цирроза количество трансплантированных клеток даже без учета их фенотипа, путей введения и вида животных (крысы, мыши) колеблется в вариабельном диапазоне от  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^7$  клеток [42, 45]. Такой же широкий предел минимальной и максимальной концентрации клеток имеет место и при лечении цирроза печени у пациентов — от  $1 \times 10^6$  до  $5 \times 10^9$  [44].

При токсическом поражении печени, по некоторым наблюдениям, количество клеток может быть меньше, а для терапии наследственных патологий, напротив, необходимо увеличить число трансплантируемых клеток [46]. В ряде других научных работ показано, что общий результат не зависит от увеличения числа клеток [47, 48].

В подавляющем большинстве экспериментальных работ лишь менее 10% трансплантируемых гепатоцитов выживали в течение нескольких дней. Отсюда следует, что только 0,2% массы клеток печени обеспечивали достаточно долговременную функцию. Некоторые авторы установили, что трансплантация гепатоцитов в количестве 2-3% массы печени предотвращала энцефалопатию, индуцированную введением аммония ацетата крысам с портокавальным шунтированием. Пересадка гепатоцитов в количестве 2% от массы печени обуславливала выживание 60% крыс, подвергнутых 90% гепатэктомии, по сравнению с контролем, где все животные погибли. Трансплантация 1-2% гепатоцитов от массы печени также увеличивала выживаемость животных с химически индуцированной печеночной недостаточностью в 10 раз [42].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что доза клеток, соответствующая 5% массы печени, может быть безопасно трансплантирована посредством разделения этой общей дозы на 5-6 частей, которые вводят в течение нескольких часов. Только после восстановления портального давления до уровня нормального или его снижения до приемлемых значений можно безопасно вводить следующую

партию клеток. Следует отметить, что возможна трансплантация клеток до 5% от массы печени в виде отдельных трансплантаций в течение более длительного промежутка времени. В конечном итоге это позволит увеличить общее число трансплантированных клеток до 15-20% от массы печени [42, 44].

Причины противоречивости полученных результатов, возможно, зависят от многих факторов: практически каждая лаборатория предлагает свой протокол культивирования клеток, использует различные типы клеток и виды крыс и мышей; существует также недостаток контроля; отсутствуют стандартизованные модели патологий животных. Это осложняет сопоставление полученных результатов. Кроме того, остается неясной роль СК в регенерации печени в физиологических и патологических условиях, а также не разрешен вопрос адекватности методов, доказывающих трансдифференцировку СК в гепатоциты.

В последнее время предметом обсуждения является вспомогательный дополнительный эффект со стороны СК. Многие ученые указывают на наличие в трансплантате регуляторных компонентов, которые стимулируют компенсаторно-восстановительные процессы в поврежденной печени. Это, по-видимому, связано с активацией покоящегося пула внутриорганных СК и регенераторных резервов поврежденного органа [49, 50]. Появились исследования, в которых обнаружено, что СК КМ не трансформируются в клетки поврежденного органа. D. Hess et al. вводили СК КМ здоровых мышей в поджелудочную железу мышей с диабетом в надежде, что эти клетки будут трансформироваться в В-клетки. Было отмечено, что снижение и нормализация показателей уровня глюкозы в крови у больных мышей после трансплантации связана с активной регенерацией собственных клеток поджелудочной железы. Ученые предполагают, что восстановление В-клеток происходит благодаря особым стимулирующим регенерацию молекулам, которые содержат в себе донорские клетки.

На научном дискуссионном пространстве обозначился еще не менее нерешенный вопрос: необходимо ли при трансплантации использовать целостные клетки? Имеются исследования, которые доказывают высокий эффект использования для лечения патологии печени не целых гепатоцитов, а их микросомальных ферментных систем. С учетом вышесказанного, возникает вывод об отсутствии необходимости строгого подхода к определению целостности трансплантируемых гепатоцитов. Известно, что при разработке «вспомогательной печени» была

применена система экстракорпоральной детоксикации и нормализации обменных процессов с помощью цитозоля печени, содержащего митохондриальную и микросомальную фракции, контактирующего с кровью через полупроницаемую мембрану. Эксперименты на животных выявили достаточно высокую терапевтическую эффективность данного метода. Это проявлялось в понижении интенсивности процессов перекисного окисления липидов, увеличении активности цитохрома Р-450-зависимых реакций, нормализации обменных процессов и снижении токсических свойств крови [51].

Полагают, что в бурно развивающейся клеточной биологии СК представляется весьма актуальным изучение влияния на патологический процесс при печеночной недостаточности отдельных органелл, мембран, биологически активных веществ и т.д. Это расширит терапевтический диапазон современных методов клеточной трансплантологии и приведет к более полному пониманию механизмов действия трансплантируемых клеток [19, 22].

### **Оптимальный метод визуализации пересаженных клеток**

Наиболее важной прикладной проблемой клеточной терапии является разработка методов визуализации миграции СК в эксперименте и в клинической практике. В настоящее время активно проводится сравнительный анализ методов (рентгенографического, микрокомпьютерной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, метода квантовых дотов, магнитно-резонансной томографии, биолюминесценции и флуоресценции, радионуклеидного и метода, основанного на мечении гена-репортера) миграции трансплантированных клеток в условиях эксперимента и клиники. Оценены преимущества и недостатки каждого метода [52, 53]. Сделан вывод, что проблема выбора будет существовать до тех пор, пока не будет определен оптимальный тип клеток, путь их введения в организм и доза. Возможно, возникнет необходимость объединения нескольких методов [54].

### **Заключение**

Таким образом, мировой опыт использования клеточных технологий в лечении патологии печени дает основания считать, что дальнейшее освоение клеточной терапии, связанной со СК, имеет четкие перспективы и направления для дальнейших исследований. Многочисленные



вопросы, встающие на пути исследователей, требуют проведения кропотливых научных исследований. Основные задачи будут складываться из поиска оптимального источника клеток; оптимизации методик сохранения их функциональной активности при длительном хранении; количества трансплантированных клеток, путей и кратности их введения; приживаемости клеток в органе и элиминации их иммунной системой; оптимального метода визуализации пересаженных клеток; оценки терапевтической безопасности. Учет преимуществ и недостатков клеточных технологий позволит оценить существующий мировой опыт и подойти к разработке новых, более эффективных методов лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ezquer F, Bruna F, Calligaris S, Conget P, Ezquer M. Multipotent mesenchymal stromal cells: A promising strategy to manage alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan;22(1):24-36. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.24.
2. Collin de l'Hortet A, Takeishi K, Guzman-Lepe J, Handa K, Matsubara K, Fukumitsu K, et al. Liver-regenerative transplantation: regrow and reset. *Am J Transplant*. 2016 Jun;16(6):1688-96. doi: 10.1111/ajt.13678.
3. Zhou Q, Li L, Li J. Stem cells with decellularized liver scaffolds in liver regeneration and their potential clinical applications. *Liver Int*. 2015 Mar;35(3):687-94. doi:10.1111/liv.12581.
4. Tsolaki E, Yannaki E. Stem cell-based regenerative opportunities for the liver: State of the art and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov;21(43):12334-50. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12334.
5. Wang B, Zhao L, Fish M, Logan CY, Nusse R. Self-renewing diploid axin2+ cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature*. 2015 Aug;524(7564):180-85. doi:10.1038/nature14863.
6. Урываева ИВ. Стволовые клетки в регенерации печени. В кн: Пальцев МА, ред. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Москва, РФ; 2009;2. с.211-53.
7. Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Hepatic stem cells and liver development. *Methods Mol Biol*. 2010;640:181-36. doi: 10.1007/978-1-60761-688-7\_10.
8. Chen YH, Chen HL, Chien CS, Wu SH, Ho YT, Yu CH, et al. Contribution of mature hepatocytes to biliary regeneration in rats with acute and chronic biliary injury. *Plos One*. 2015 Aug;10(8):e0134327. doi: 10.1371/journal.pone.0134327. eCollection 2015.
9. Петракова ОС, Черниогло ЕС, Терских ВВ, Каллистратова АВ. Использование клеточных технологий в лечении патологий печени. *Acta Naturae*. 2012;4(3):18-33.
10. Tanimizu N, Mitaka T. Re-evaluation of liver stem/progenitor cells. *Organogenesis*. 2014 Apr-Jun;10(2):208-15. doi: 10.4161/org.27591.
11. Hu C, Li L. *In vitro* culture of isolated primary hepatocytes and stem cell-derived hepatocyte-like cells for liver regeneration. *Protein Cell*. 2015 Aug;6(8):562-74. doi: 10.1007/s13238-015-0180-2.
12. Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, et al. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb;15(5):552-60. doi:http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.552.
13. Martinez-Palacian A, del Castillo G, Suarez-Causado A, Garcia-Alvaro M, de Morena-Frutos D, Fernandez M, et al. Mouse hepatic oval cells require met-dependent PI3K to impair TGF- $\beta$ -induced oxidative stress and apoptosis. *Plos One*. 2013 Jan;8(1):e53108. doi: 10.1371/journal.pone.0053108.
14. Liedtke C, Luedde T, Sauerbruch T, Scholten D, Streetz K, Tacke F, et al. Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2013 Oct;6(1):19. doi: 10.1186/1755-1536-6-19.
15. Долгих МС. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток. *Биомед Химия*. 2008;54(4):376-91.
16. Huch M, Dorrell C, Boj SF, van Es JH, Li VS, van de Wetering M, et al. *In vitro* expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration. *Nature*. 2013 Feb;494(7436):247-50. doi: 10.1038/nature11826.
17. Mitaka T, Ooe H. Characterization of hepatic-organoid cultures. *Drug Metab Rev*. 2010 Aug;42(3):472-81. doi: 10.3109/03602530903492020.
18. Yoshizato K. Growth potential of adult hepatocytes in mammals: highly replicative small hepatocytes with liver progenitor-like traits. *Dev Growth Differ*. 2007 Feb;49(2):171-84. doi: 10.1111/j.1440-169x.2007.00918.x.
19. Szkolnicka D, Hay DC. Concise review: advances in generating hepatocytes from pluripotent stem cells for translational medicine. *Stem Cells*. 2016 Jun;34(6):1421-26. doi: 10.1002/stem.2368.
20. Лабезник ЛБ, Голованова ЕВ, Слупская ВА, Трубицына ИЕ, Гендриксон ЛН, Князев ОВ, и др. Реалии и перспективы использования клеточных технологий для лечения хронических диффузных заболеваний печени. *Эксперим и Клин Гастроэнтерология*. 2011;(6):3-10.
21. Katoonizadeh A, Poustchi H, Malekzadeh R. Hepatic progenitor cells in liver regeneration: current advances and clinical perspectives. *Liver Int*. 2014 Nov;34(10):1464-72. doi:10.1111/liv.12573.
22. Hamooda M. Hepatocyte transplantation in children with liver cell failure. *Electron Physician*. 2016 Oct;8(10):3096-01. doi: 10.19082/3096.
23. Александров ВН, Камилова ТА, Калужная ЛИ, Кривенцов АВ, Фирсанов ДВ, Чирский ВС, и др. Клеточная терапия цирроза печени. *Вестн Рос Воен-Мед Акад*. 2014;(1):197-202.
24. Wang Y, Yu X, Chen E, Li L. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2016 May;7(1):71. doi: 10.1186/s13287-016-0330-3.
25. Adas G, Koc B, Adas M, Duruksu G, Subasi C, Kemik O, et al. Effects of mesenchymal stem cells and VEGF on liver regeneration following major resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Aug;401(5):725-40. doi: 10.1007/s00423-016-1380-9.
26. Shevela EY, Starostina NM, Pal'tsev AI, Shipunov MV, Zheltova OI, Meledina IV, et al. Efficiency of cell therapy in liver cirrhosis. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Feb;160(4):542-47. doi: 10.1007/s10517-016-3215-7.

27. Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FWR. Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant.* 2016 Mar;6(1):42-53. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.42.
28. Лабезник ЛБ, Голованова ЕВ, Слупская ВА, Князев ОВ, Гедриксон ЛН, Хомерики СГ, и др. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении хронических заболеваний печени — от эксперимента к клинической практике. *Эксперим и Клин Гастроэнтерология.* 2012;(6):13-19.
29. Sayyed HG, Osama A, Idriss NK, Sabry D, Abdelrhim AS, Bakry R. Comparison of the therapeutic effectiveness of human CD34+ and rat bone marrow mesenchymal stem cells on improvement of experimental liver fibrosis in Wistar rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2016 Sep30;8(3):128-39. eCollection 2016.
30. Amiri F, Molaei S, Bahadori M, Nasiri F, Deyhim MR, Jalili MA, et al. Autophagy-modulated human bone marrow-derived mesenchymal stem cells accelerate liver restoration in mouse models of acute liver failure. *Iran Biomed J.* 2016 Jul;20(3):135-44. doi: 10.7508/ibj.2016.03.002.
31. Cavallari C, Fonsato V, Herrera MB, Bruno S, Tetta C, Camussi G. Role of lefty in the anti tumor activity of human adult liver stem cells. *Oncogene.* 2013 Feb;32(7):819-26. doi: 10.1038/onc.2012.114.
32. Zhu X, He B, Zhou X, Ren J. Effects of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in animal models of acute hepatitis. *Cell Tissue Res.* 2013 Mar;351(3):477-86. doi: 10.1007/s00441-012-1524-3.
33. Azandeh S, Gharravi AM, Orazizadeh M, Khodadi A, Tabar MH. Improvement of mesenchymal stem cell differentiation into the endoderm lineage by four step sequential method in biocompatible biomaterial. *Bioimpacts.* 2016 Mar; 6(1):9-13. doi: 10.15171/bi.2016.02.
34. Deng Y, Zhang Y, Ye L, Zhang T, Cheng J, Chen G, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL10-producing phenotype by secreting IL6 and HGF. *Sci Rep.* 2016 Dec;6:37566. doi: 10.1038/srep37566.
35. Guo Y, Chen B, Chen LJ, Zhang CF, Xiang C. Current status and future prospects of mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2016 Nov;17(11):831-41.
36. Winkler S, Hempel M, Bruckner S, Mallek F, Weise A, Liehr T, et al. Mouse white adipose tissue-derived mesenchymal stem cells gain pericentral and periportal hepatocyte features after differentiation *in vitro*, which are preserved *in vivo* after hepatic transplantation. *Acta Physiol (Oxf).* 2015 Oct;215(2):89-104. doi: 10.1111/apha.12560.
37. Fu Y, Deng J, Jiang Q, Wang Y, Zhang Y, Yao Y, et al. Rapid generation of functional hepatocyte-like cells from human adipose-derived stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Aug;7(1):105. doi: 10.1186/s13287-016-0364-6.
38. Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the «point of no return» in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2017;52(2):129-40 doi: 10.1007/s00535-016-1258-1.
39. Tolosa L, Caron J, Hannoun Z, Antoni M, Lopez S, Burks D, et al. Transplantation of hESC-derived hepatocytes protects mice from liver injury. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Dec12;6:246. doi: 10.1186/s13287-015-0227-6.
40. Zheng S, Yang J, Yang J, Tang Y, Shao Q, Guo L, et al. Transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells via different routes in rats with acute liver failure. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Dec;8(12):15854-62.
41. Mubbacha F, Settmacherb U, Dirsche O, Xiea C, Dahmena U. Bioengineered livers: a new tool for drug testing and a promising solution to meet the growing demand for donor organs. *Eur Surg Res.* 2016 Jul;57(3-4):224-39. doi: 10.1159/000446211.
42. Долгих МС. Клинический опыт трансплантации гепатоцитов для лечения печеночной недостаточности. *Клин Медицина.* 2012;(4):18-22.
43. Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, Okamoto R, Sakurai F, Tachibana M, et al. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol.* 2016 Jan-May;64(5):1068-75. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.004.
44. Иванов ДВ, Рязанов АИ, Хадарцев АА. Трансплантация гепатоцитов в лечении заболеваний печени — настоящее и будущее. *Вест Новых Мед Технологий.* 2006;XIII(3):39-44.
45. Liu Y, Yang X, Jing Y, Zhang S, Zong C, Jiang J, et al. Contribution and mobilization of mesenchymal stem cells in a mouse model of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Sci Rep.* 2015 Dec 8;5:17762. doi: 10.1038/srep17762.
46. Vosough M, Moossavi S, Mardpour S, Akhlaghpour S, Azimian V, Jarughi N, et al. Repeated intraportal injection of mesenchymal stem cells in combination with pioglitazone in patients with compensated cirrhosis: a clinical report of two cases. *Arch Iran Med.* 2016 Feb;19(2):131-36. doi: 0161902/AIM.0011.
47. Lee SC, Jeong HJ, Lee SK, Kim SJ. Lipopoly-saccharide preconditioning of adipose-derived stem cells improves liver-regenerating activity of the secretome. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Apr14;6:75. doi: 10.1186/s13287-015-0072-7.
48. Kochat V, Baligar P, Maiwall R, Mukhopadhyay A. Bone marrow stem-cell therapy for genetic and chronic liver diseases. *Hepatol Int.* 2014 Apr;8(2):166-78. doi: 10.1007/s12072-013-9499-z.
49. Chang N, Ge J, Xiu L, Zhao Z, Duan X, Tian L, et al. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl).* 2017 Jan;95(1):69-82. doi: 10.1007/s00109-016-1460-x.
50. Tan CY, Lai RC, Wong W, Dan YY, Lim SK, Ho HK. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Res Ther.* 2014 Jun10;5(3):76. doi: 10.1186/scrt465.
51. Сергеева АС, Пивоваров ЮИ, Курильская ТЕ, Рунович АА. Клеточная терапия в лечении печеночной недостаточности. *Бюл ВСНЦ СО РАМН.* 2005;(7):119-24.
52. Повешенко АФ, Повешенко ОВ, Коненков ВИ. Современные достижения в создании методов изучения миграции стволовых клеток. *Вестн РАМН.* 2013;(9):46-51.
53. Zhou P, Wirthlin L, McGee J, Annett G, Nolte J. Contribution of human hematopoietic stem cells to liver repair. *Semin Immunopathol.* 2009 Sep;31(3):411-19. doi: 10.1007/s00281-009-0166-3.
54. Cen P, Chen J, Nu C, Fan L, Wang J, Li L. Non-invasive in-vivo tracing and imaging of transplanted



stem cells for liver regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Sep;7(1):143. doi: 10.1186/s13287-016-0396-y.

## REFERENCES

1. Ezquer F, Bruna F, Calligaris S, Conget P, Ezquer M. Multipotent mesenchymal stromal cells: A promising strategy to manage alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan;22(1):24-36. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.24.
2. Collin de l'Hortet A, Takeishi K, Guzman-Lepe J, Handa K, Matsubara K, Fukumitsu K, et al. Liver-regenerative transplantation: regrow and reset. *Am J Transplant.* 2016 Jun;16(6):1688-96. doi: 10.1111/ajt.13678.
3. Zhou Q, Li L, Li J. Stem cells with decellularized liver scaffolds in liver regeneration and their potential clinical applications. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):687-94. doi:10.1111/liv.12581.
4. Tsolaki E, Yannaki E. Stem cell-based regenerative opportunities for the liver: State of the art and beyond. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov;21(43):12334-50. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12334.
5. Wang B, Zhao L, Fish M, Logan CY, Nusse R. Self-renewing diploid axin2+ cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature.* 2015 Aug;524(7564):180-85. doi:10.1038/nature14863.
6. Uryvaeva IV. Stvolovye kletki v regeneratsii pecheni [Stem cells in liver regeneration]. V kn: Pal'tsev MA, red. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Moscow, RF; 2009;2. p. 211-253.
7. Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Hepatic stem cells and liver development. *Methods Mol Biol.* 2010;640:181-36. doi: 10.1007/978-1-60761-688-7\_10.
8. Chen YH, Chen HL, Chien CS, Wu SH, Ho YT, Yu CH, et al. Contribution of mature hepatocytes to biliary regeneration in rats with acute and chronic biliary injury. *Plos One.* 2015 Aug;10(8):e0134327. doi: 10.1371/journal.pone.0134327. eCollection 2015.
9. Petrakova OS, Cherniogl ES, Terskikh VV, Kalistratova AV. Ispol'zovanie kletochnykh tekhnologii v lechenii patologii pecheni [The use of cellular technology in the treatment of liver pathologies]. *Acta Naturae.* 2012;4(3):18-33.
10. Tanimizu N, Mitaka T. Re-evaluation of liver stem/progenitor cells. *Organogenesis.* 2014 Apr-Jun;10(2):208-15. doi: 10.4161/org.27591.
11. Hu C, Li L. *In vitro* culture of isolated primary hepatocytes and stem cell-derived hepatocyte-like cells for liver regeneration. *Protein Cell.* 2015 Aug;6(8):562-74. doi: 10.1007/s13238-015-0180-2.
12. Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, et al. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb;15(5):552-60. doi:http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.552.
13. Martinez-Palacian A, del Castillo G, Suarez-Causado A, Garcia-Alvaro M, de Morena-Frutos D, Fernandez M, et al. Mouse hepatic oval cells require met-dependent PI3K to impair TGF- $\beta$ -induced oxidative stress and apoptosis. *Plos One.* 2013 Jan;8(1):e53108. doi: 10.1371/journal.pone.0053108.
14. Liedtke C, Luedde T, Sauerbruch T, Scholten D, Streetz K, Tacke F, et al. Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2013 Oct;6(1):19. doi: 10.1186/1755-1536-6-19.
15. Dolgikh MS. Perspektivy terapii pechenochnoi nedostatochnosti s pomoshch'iu stvolovykh kletok [Prospects for therapy of liver failure with stem cells]. *Biomed Khimiia.* 2008;54(4):376-91.
16. Huch M, Dorrell C, Boj SF, van Es JH, Li VS, van de Wetering M, et al. *In vitro* expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration. *Nature.* 2013 Feb;494(7436):247-50. doi: 10.1038/nature11826.
17. Mitaka T, Ooe H. Characterization of hepatic-organoid cultures. *Drug Metab Rev.* 2010 Aug;42(3):472-81. doi: 10.3109/03602530903492020.
18. Yoshizato K. Growth potential of adult hepatocytes in mammals: highly replicative small hepatocytes with liver progenitor-like traits. *Dev Growth Differ.* 2007 Feb;49(2):171-84. doi: 10.1111/j.1440-169x.2007.00918.x.
19. Szkolnicka D, Hay DC. Concise review: advances in generating hepatocytes from pluripotent stem cells for translational medicine. *Stem Cells.* 2016 Jun;34(6):1421-26. doi: 10.1002/stem.2368.
20. Labeznik LB, Golovanova EV, Slupskaya VA, Trubitsyna IE, Gendrikson LN, Kniazev OV, i dr. Realii i perspektivy ispol'zovaniia kletochnykh tekhnologii dlia lecheniia khronicheskikh diffuznykh zabolevanii pecheni [Realities and prospects for the use of cell technologies for the treatment of chronic diffuse liver diseases]. *Eksperim i Klin Gastroenterologiya.* 2011;(6):3-10.
21. Katoonzadeh A, Poustchi H, Malekzadeh R. Hepatic progenitor cells in liver regeneration: current advances and clinical perspectives. *Liver Int.* 2014 Nov;34(10):1464-72. doi:10.1111/liv.12573.
22. Hamooda M. Hepatocyte transplantation in children with liver cell failure. *Electron Physician.* 2016 Oct;8(10):3096-01. doi: 10.19082/3096.
23. Aleksandrov VN, Kamilova TA, Kaliuzhnaia LI, Kriventsov AV, Firsanov DV, Chirskii VS, i dr. Kletochnaia terapiia tsirroza pecheni [Cell therapy of liver cirrhosis]. *Vestn Ros Voen-Med Akad.* 2014;(1):197-202.
24. Wang Y, Yu X, Chen E, Li L. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2016 May;7(1):71. doi: 10.1186/s13287-016-0330-3.
25. Adas G, Koc B, Adas M, Duruksu G, Subasi C, Kemik O, et al. Effects of mesenchymal stem cells and VEGF on liver regeneration following major resection. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 Aug;401(5):725-40. doi: 10.1007/s00423-016-1380-9.
26. Shevela EY, Starostina NM, Pal'tsev AI, Shipunov MV, Zheltova OI, Meledina IV, et al. Efficiency of cell therapy in liver cirrhosis. *Bull Exp Biol Med.* 2016 Feb;160(4):542-47. doi: 10.1007/s10517-016-3215-7.
27. Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FWR. Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant.* 2016 Mar;6(1):42-53. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.42.
28. Labeznik LB, Golovanova EV, Slupskaya VA, Kniazev OV, Gedrikson LN, Khomeriki SG, i dr. Mezenkhimal'nye stvolovye kletki v lechenii khronicheskikh zabolevanii pecheni – ot eksperimenta k klinicheskoi praktike [Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic liver diseases - from the experiment to clinical practice]. *Eksperim i Klin Gastroenterologiya.* 2012;(6):13-19.

29. Sayyed HG, Osama A, Idriss NK, Sabry D, Abdelrhim AS, Bakry R. Comparison of the therapeutic effectiveness of human CD34+ and rat bone marrow mesenchymal stem cells on improvement of experimental liver fibrosis in Wistar rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2016 Sep;30(8(3)):128-39. eCollection 2016.
30. Amiri F, Molaei S, Bahadori M, Nasiri F, Deyhim MR, Jalili MA, et al. Autophagy-modulated human bone marrow-derived mesenchymal stem cells accelerate liver restoration in mouse models of acute liver failure. *Iran Biomed J*. 2016 Jul;20(3):135-44. doi: 10.7508/ibj.2016.03.002.
31. Cavallari C, Fonsato V, Herrera MB, Bruno S, Tetta C, Camussi G. Role of lefty in the anti tumor activity of human adult liver stem cells. *Oncogene*. 2013 Feb;32(7):819-26. doi: 10.1038/onc.2012.114.
32. Zhu X, He B, Zhou X, Ren J. Effects of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in animal models of acute hepatitis. *Cell Tissue Res*. 2013 Mar;351(3):477-86. doi: 10.1007/s00441-012-1524-3.
33. Azandeh S, Gharravi AM, Orazizadeh M, Khodadi A, Tabar MH. Improvement of mesenchymal stem cell differentiation into the endoderm lineage by four step sequential method in biocompatible biomaterial. *Bioimpacts*. 2016 Mar; 6(1):9-13. doi: 10.15171/bi.2016.02.
34. Deng Y, Zhang Y, Ye L, Zhang T, Cheng J, Chen G, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL10-producing phenotype by secreting IL6 and HGF. *Sci Rep*. 2016 Dec;6:37566. doi: 10.1038/srep37566.
35. Guo Y, Chen B, Chen LJ, Zhang CF, Xiang C. Current status and future prospects of mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016 Nov;17(11):831-41.
36. Winkler S, Hempel M, Bruckner S, Mallek F, Weise A, Liehr T, et al. Mouse white adipose tissue-derived mesenchymal stem cells gain pericentral and periportal hepatocyte features after differentiation *in vitro*, which are preserved *in vivo* after hepatic transplantation. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Oct;215(2):89-104. doi: 10.1111/apha.12560.
37. Fu Y, Deng J, Jiang Q, Wang Y, Zhang Y, Yao Y, et al. Rapid generation of functional hepatocyte-like cells from human adipose-derived stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Aug;7(1):105. doi: 10.1186/s13287-016-0364-6.
38. Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the «point of no return» in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2017;52(2):129-40. doi: 10.1007/s00535-016-1258-1.
39. Tolosa L, Caron J, Hannoun Z, Antoni M, Lopez S, Burks D, et al. Transplantation of hESC-derived hepatocytes protects mice from liver injury. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Dec;6:246. doi: 10.1186/s13287-015-0227-6.
40. Zheng S, Yang J, Yang J, Tang Y, Shao Q, Guo L, et al. Transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells via different routes in rats with acute liver failure. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Dec;8(12):15854-62.
41. Mubbacha F, Settmacherb U, Dirsche O, Xiea C, Dahmena U. Bioengineered livers: a new tool for drug testing and a promising solution to meet the growing demand for donor organs. *Eur Surg Res*. 2016 Jul;57(3-4):224-39. doi: 10.1159/000446211.
42. Dolgikh MS. Klinicheskiy opyt transplantatsii gepatotsitov dlia lecheniia pechenochnoi nedostatochnosti [Clinical experience Hepatocyte transplantation for the treatment of liver failure]. *Klin Meditsina*. 2012;(4):18-22.
43. Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, Okamoto R, Sakurai F, Tachibana M, et al. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol*. 2016 Jan-May;64(5):1068-75. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.004.
44. Ivanov DV, Riazanov AI, Khadartsev AA. Transplantatsiia gepatotsitov v lechenii zabolevani pecheni – nastoiashchee i budushchee [Transplantation of hepatocytes in the treatment of liver diseases - Present and Future]. *Vest Novykh Med Tekhnologii*. 2006;XIII(3):39-44.
45. Liu Y, Yang X, Jing Y, Zhang S, Zong C, Jiang J, et al. Contribution and mobilization of mesenchymal stem cells in a mouse model of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *Sci Rep*. 2015 Dec 8;5:17762. doi: 10.1038/srep17762.
46. Vosough M, Moossavi S, Mardpour S, Akhlaghpour S, Azimian V, Jarughi N, et al. Repeated intraportal injection of mesenchymal stem cells in combination with pioglitazone in patients with compensated cirrhosis: a clinical report of two cases. *Arch Iran Med*. 2016 Feb;19(2):131-36. doi: 10.1016/j.aim.2015.11.001.
47. Lee SC, Jeong HJ, Lee SK, Kim SJ. Lipopoly-saccharide preconditioning of adipose-derived stem cells improves liver-regenerating activity of the secretome. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Apr;6:75. doi: 10.1186/s13287-015-0072-7.
48. Kochat V, Baligar P, Maiwall R, Mukhopadhyay A. Bone marrow stem-cell therapy for genetic and chronic liver diseases. *Hepatol Int*. 2014 Apr;8(2):166-78. doi: 10.1007/s12072-013-9499-z.
49. Chang N, Ge J, Xiu L, Zhao Z, Duan X, Tian L, et al. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl)*. 2017 Jan;95(1):69-82. doi: 10.1007/s00109-016-1460-x.
50. Tan CY, Lai RC, Wong W, Dan YY, Lim SK, Ho HK. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Res Ther*. 2014 Jun;5(3):76. doi: 10.1186/s13287-014-0465-5.
51. Sergeeva AS, Pivovarov IuI, Kuril'skaia TE, Runovich AA. Kletochnaia terapiia v lechenii pechenochnoi nedostatochnosti [Cell therapy in the treatment of liver failure]. *Biul VSNTs SO RAMN*. 2005;(7):119-24.
52. Poveshchenko AF, Poveshchenko OV, Konenkov VI. Sovremennye dostizheniia v sozdanii metodov izucheniia migratsii stvolovykh kletok [Recent advances in the creation of the methods for studying stem cells migration]. *Vestn RAMN*. 2013;(9):46-51.
53. Zhou P, Wirthlin L, McGee J, Annett G, Nolte J. Contribution of human hematopoietic stem cells to liver repair. *Semin Immunopathol*. 2009 Sep;31(3):411-19. doi: 10.1007/s00281-009-0166-3.
54. Cen P, Chen J, Nu C, Fan L, Wang J, Li L. Non-invasive in-vivo tracing and imaging of transplanted stem cells for liver regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Sep;7(1):143. doi: 10.1186/s13287-016-0396-y.

**Адрес для корреспонденции**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,  
УО «Витебский государственный  
медицинский университет»,  
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,  
тел. моб.: + 375 33 675 76 99,  
тел. раб.: 8 0212 60-29-14 ,  
e-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru,  
Лебедева Елена Ивановна

**Сведения об авторах**

Шастный А.Т., д.м.н., профессор, ректор  
УО «Витебский государственный медицинский  
университет».  
Сушков С.А., к.м.н., доцент, проректор по НИР  
УО «Витебский государственный медицинский  
университет».  
Мяделец О.Д., д.м.н., профессор, заведующий  
кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии  
УО «Витебский государственный медицинский  
университет».  
Лебедева Е.И., к.б.н., ассистент кафедры гисто-  
логии, цитологии и эмбриологии УО «Витебский  
государственный медицинский университет».

**Информация о статье**

*Поступила 2 ноября 2016 г.  
Принята в печать 26 декабря 2017 г.  
Доступна на сайте 28 марта 2017 г.*

**Address for correspondence**

210023, Republic of Belarus,  
Vitebsk, Frunze pr., 27,  
EE «Vitebsk State Medical University»,  
Department of histology,  
cytology and embryology.  
Tel.: +375 33 675 76 99  
Tel.: 8 0212 60-29-14  
e-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru  
Elena I. Lebedeva

**Information about the authors**

Shchastny A.T. MD, Professor, Rector of EE «Vitebsk  
State Medical University».  
Sushkou S.A. PhD, Ass. Professor, Vice-rector (Science),  
EE «Vitebsk State Medical University».  
Myadelets O.D. MD, Professor, Head of department of  
histology, cytology and embryology, EE «Vitebsk State  
Medical University».  
Lebedeva E.I. PhD, Assistant of department of histology,  
cytology and embryology, EE «Vitebsk State Medical  
University».

**Article history**

*Received 2 November 2016  
Accepted 26 December 2016  
Available online 28 March 2017*